

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 230 939 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
14.08.2002 Patentblatt 2002/33

(51) Int Cl.7: **A61L 27/36, A61L 27/38**

(21) Anmeldenummer: **01103327.1**

(22) Anmeldetag: **13.02.2001**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(72) Erfinder:
• **Haverich, Axel, Prof. Dr.**
30916 Isernhagen (DE)
• **Mertsching, Heike, Dr.**
31535 Neustadt (DE)

(71) Anmelder: **Haverich, Axel, Prof. Dr.**
30916 Isernhagen (DE)

(74) Vertreter: **Grünecker, Kinkeldey,**
Stockmair & Schwanhäusser Anwaltssozietät
Maximilianstrasse 58
80538 München (DE)

(54) **Bioartifizielle, primär vaskularisierte Gewebematrix und bioartifizielles, primär vaskularisiertes Gewebe**

(57) Die Erfindung betrifft eine bioartifizielle, primär vaskularisierte Gewebematrix, ein bioartifizielles, primär vaskularisiertes Gewebe, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung.

Die Gewebematrix und das bioartifizielle, primär va-

skularisierte Gewebe werden unter Erhalt wenigstens eines Gefäßastes beim Bereitstellen des zu deren Herstellung verwendeten natürlichen Gewebes erhalten.

EP 1 230 939 A1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine bioartifizielle, primär vaskularisierte Gewebematrix, ein bioartifizielles, primär vaskularisiertes Gewebe, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung.

[0002] Es besteht weltweit ein großer Bedarf an Implantaten und Transplantaten. Die Anzahl an verfügbaren Allotransplantaten, also menschlichen Spenderorganen, ist jedoch begrenzt. Außerdem treten bei der Allotransplantation Abstoßungsreaktionen des Implantats auf, die nur durch eine Immunsuppression oder eine Denaturierung des Gewebes durch Kryokonservierung reduzierbar sind. Dies führt jedoch häufig zu Nebenwirkungen der Immunsuppression oder einem abstoßungsbedingten Verlust des substituierten Gewebes oder Organs. Somit führt die Allotransplantation zwar zu einer Lebensverlängerung bzw. einer Verbesserung der Lebensqualität, jedoch kann mit einem herkömmlichen Allotransplantat das native Gewebe nicht risikolos ersetzt oder dem Patienten die volle Lebensqualität zurückgegeben werden.

[0003] Daher wurde in den letzten Jahren intensiv nach alternativen Quellen für Transplantate und Implantate geforscht.

[0004] Um die Menge an verfügbaren Transplantaten zu erhöhen, wurde Forschung auf dem Gebiet der Xenotransplantation unter Verwendung tierischen Materials, insbesondere von Schweinen, betrieben. Bei der Xenotransplantation treten jedoch neue Risiken, wie Übertragung von tierischen Krankheiten auf den Menschen, auf.

[0005] Eine weitere Möglichkeit, die vorstehend genannten Probleme zu überwinden, ist die Herstellung von bioartifiziellen Geweben, auch tissue engineering genannt. Bei der Herstellung von bioartifiziellen Geweben werden derzeit biologische Matrixsubstanzen, die auf Kollagen basieren, oder biodegradable Kunststoffe als Matrices verwendet. Diese werden sodann mit primären humanen Zellen besiedelt, die aus humanen Biopsien und anschließender Expansion dieser Zellen *in vitro* erhalten werden.

[0006] Matrices auf Basis von biodegradablen Kunststoffen haben jedoch den Nachteil, dass unter den verwendeten Zellkulturbedingungen die Umwandlung des Kunststoffgerüsts in funktionelle Bindegewebs-Matrixprotein-Strukturen bzw. deren Neusynthese nicht in ausreichendem Maße möglich ist. Deshalb sind die biochemische Zusammensetzung und die geometrische Struktur von Matrices aus biodegradablen Kunststoffen, die wichtige Differenzierungsfaktoren für das Zellwachstum sind, nicht zufriedenstellend.

[0007] Aus diesem Grunde konzentrierten sich viele Forschungsarbeiten in den letzten Jahren auf die Verwendung von biologischen Matrices.

[0008] Biologische Matrices können erhalten werden, indem ein geeignetes Gewebe entnommen wird und sodann die darauf befindlichen Zellen durch herkömmliche

Azellularisierungsverfahren entfernt werden. Unter anderem fand die *small intestinal submucosa* (SIS) aus dem Schwein in vielen Bereichen des tissue engineering Anwendung, wie beim Ersatz von Blutgefäßen, beispielsweise der Aorta oder der Vena Cava, sowie von Ligamenten, Blase oder Haut.

[0009] Allerdings sind biologische Matrices, nachdem diese azellularisiert wurden, instabil und die zum Besiedeln verwendeten Zellen können schon während der Besiedelung nicht ausreichend mit Nährstoffen, Mineralien und/oder Sauerstoff versorgt werden.

[0010] Die mit herkömmlichen biologischen Matrices hergestellten bioartifiziellen Gewebe haben den Nachteil, dass diese insbesondere nach der Transplantation nicht ausreichend, beispielsweise mit Nährstoffen, versorgt werden können. Dadurch sterben Zellen des Transplantats ab, der Zell-Matrix-Quotient wird morphologisch verringert, und Zelltod und degenerativer Umbau sind die Folge.

[0011] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine bioartifizielle Gewebematrix und ein bioartifizielles Gewebe zur Verfügung zu stellen, die die vorstehend genannten Nachteile von herkömmlichen Matrices und Geweben nicht aufweisen.

[0012] Die Lösung dieser Aufgabe ist eine bioartifizielle, primär vaskularisierte Gewebematrix, wenigstens einen funktionsfähigen Gefäßast aufweisend. Eine weitere Lösung ist ein bioartifizielles, primär vaskularisiertes Gewebe, wenigstens einen funktionsfähigen Gefäßast aufweisend.

[0013] Als Gewebe zur Herstellung der erfindungsgemäßen Gewebematrix kommen vorzugsweise Teile des Magen-Darm-Trakts, insbesondere des Magens, Jejunums, Ileums oder Colons, in Betracht. Es können aber auch mit Gefäßversorgung versehene Haut/Muskelpräparationen verwendet werden. Bevorzugt ist das entnommene Gewebe autolog, d.h. es stammt von dem selben Patienten (Spender), dem später das daraus hergestellte Implantat bzw. Transplantat eingesetzt werden soll. Alternativ kommen humane Leichen und tierische Spenderorgane zur Anwendung (Allo/Xenogene Startermatrix).

[0014] Das Gewebe ist vorzugsweise mit wenigstens einem vollständigen Gefäßast versehen. Unter Gefäßast wird im Sinne der Erfindung jedes Blutgefäß, wie ein kleinlumiges oder großlumiges Gefäß oder ein Gefäßbaum oder -ast, die mit dem Gewebe verbunden sind, verstanden. Es soll darunter aber auch verstanden werden, dass das primär vaskularisierte Gewebe als Matrix verwendet wird.

[0015] Ein solcher Gefäßast besteht vorzugsweise aus einer zuführenden Arterie und einer abführenden Vene. Das Gewebe kann auch mit bis zu 6, vorzugsweise 2 bis 5 Gefäßästen verbunden sein. Besonders bevorzugt ist der Gefäßast mit einem dazugehörigen Netzwerk aus kleinlumigen Gefäßen versehen. Die bevorzugt verwendbare Anzahl an Gefäßästen hängt auch von der Länge und Größe des Implantates ab.

[0016] Der Gefäßast oder die Gefäßäste werden bei der Entnahme des Gewebes gesondert präpariert und erhalten, d.h. bei der Isolation des Gewebes wird wenigstens ein funktionsfähiger Gefäßast, der bereits mit dem Gewebe verbunden ist, zusammen mit dem Gewebe entnommen. Der wenigstens eine Gefäßast kann so ausgestaltet sein, dass damit ein intramurales, d.h. alle Wandschichten der Matrix durchziehendes, Kapillarnetz verbunden ist. Der Gefäßast kann ein kleinlumiges Gefäß sein, das mit einem intakten Kapillarnetz verbunden ist, sollte bevorzugt aber so gross sein, dass er im Empfänger (z. B. chirurgisch) an dessen Blutgefäßsystem anzuschliessen (anastomosieren) ist.

[0017] Wenn das Gewebe ein Darmstück ist, umfaßt der Gefäßast besonders bevorzugt einen arteriellen, größeren Gefäßast und einen großen, venösen Gefäßast, der sich in kleinere Gefäßäste verzweigt. Der Grad der Verzweigung ist abhängig von der Länge des isolierten Darmstücks.

[0018] Die Azellularisierung des Gewebes kann mit herkömmlichen Verfahren durchgeführt werden. Im Falle allogenen oder xenogenen Ursprungsmaterials werden Matrix und Gefäßast azellularisiert. Bei Verwendung einer autologen Darmmatrix kann eine Dezellularisierung mit anschliessender autologer Rebesiedlung durch Ko-Kultur folgen. Dadurch kann die Besiedlung des Kapillarnetzes und Gefäßast erhalten bleiben und muß nicht wieder hergestellt werden.

[0019] Nach der teilweisen (autolog) oder vollständigen (allogen und xenogen) Azellularisierung wird eine erfindungsgemäße Gewebematrix erhalten. Diese umfasst neben der extrazellulären Matrix des Gewebes selbst außerdem die Matrix des wenigstens einen Gefäßastes. Die erfindungsgemäße Matrix ermöglicht es wegen des Gefäßastes außerdem, beim Besiedeln mit Zellen, auch bei grösseren Zellzahlen oder stärkeren Schichtdicken, diese mit Nährstoffen, Mineralien oder Sauerstoff zu versorgen.

[0020] Die erfindungsgemäße Gewebematrix kann sodann mit herkömmlichen Besiedelungsverfahren mit Zellen besiedelt werden.

[0021] Die zur Besiedelung verwendeten Zellen können ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus autologen, allogenen und xenogenen Zellen. Vorzugsweise sind die Zellen autolog zum späteren Empfänger. Verwendbare Zellen können ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus glatten Muskelzellen, Fibroblasten, Endothelzellen, Kardiomyozyten, Chondrozyten, Urethelzellen, Epithelzellen und anderen Zellen.

[0022] Mit welchem Zelltyp besiedelt wird, hängt von dem für das jeweilige Einsatzgebiet gewünschten Typ ab, wie Herz, Harnblase oder Luftröhre. Bevorzugt wird mit verschiedenen Zellen besiedelt, die den Zellen entsprechen, die in morphologischen Aufbau und ihrer Funktion dem natürlichen Gewebe entsprechen.

[0023] Bei Verwendung einer allogenen oder xenogenen Gewebematrix wird der wenigstens eine Gefäßast vorzugsweise mit Endothelzellen besiedelt. Falls die zur

Besiedelung verwendete Gewebematrix autolog bzw. nicht azellulär ist, kann auf eine Besiedelung des Gefäßastes verzichtet werden.

[0024] Die zur Besiedelung verwendeten Zellen stammen vorzugsweise aus biotisch gewonnenem Material, insbesondere von dem selben Patienten (Spender), dem später das Transplantat bzw. Implantat eingesetzt werden soll. Die Zellen werden sodann *in vitro* mit herkömmlichen Verfahren expandiert.

[0025] Während der Besiedelung können die neu angesiedelten Zellen über den wenigstens einen Gefäßast bereits mit Nährstoffen versorgt werden. Dadurch wird deren Anhaftung an und Einwachsen in die Matrix erleichtert und beschleunigt. Der wenigstens eine Gefäßast wird luminal vorzugsweise mit autologen (empfängereigenen), vaskulären Endothelzellen besiedelt.

[0026] Durch das Besiedeln der Gewebematrix mit Zellen wird ein erfindungsgemäßes bioartifizielles, primär vaskularisiertes Gewebe erhalten. Dieses hat den Vorteil, dass es im Gegensatz zu herkömmlichen bioartifizialen Geweben primär vaskularisiert ist. Zeitgleich mit der Transplantation kann es daher an den Blutkreislauf des Transplantatempfängers angeschlossen werden. Die Zellen in allen Wandschichten des Implantates, also auch in den tiefergelegenen Arealen, können damit mit Nährstoffen versorgt werden und sterben so nicht ab. Damit wird im Gegensatz zu allen bisher verfügbaren bioartifizialen Implantaten eine frühzeitige Degeneration vermieden und zusätzlich die langfristige Funktion des Transplantats bzw. Implantats sichergestellt.

[0027] Wenn der wenigstens eine Gefäßast bereits bei der Entnahme des Gewebes als intakter Gefäßstamm mit angeschlossenen intramuralen Kapillarnetz mit isoliert wird und während der weiteren Verfahrensschritte funktionsfähig gehalten wird, hat das erfindungsgemäße bioartifiziale, primär vaskularisierte Gewebe den Vorteil, bereits während der Herstellung die *in vivo* vorliegende biochemische zelluläre Zusammensetzung und morphologische geometrische Struktur zu besitzen. Damit werden das Einwachsen des Transplantats bzw. Implantats sowie eine den natürlichen Bedingungen und Anforderungen entsprechende Funktionsaufnahme in den Empfänger erleichtert.

[0028] Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen bioartifizialen, primär vaskularisierten Gewebes besteht darin, dass die Abstoßungsgefahr durch die Verwendung von autologem, biologischen Material nach der Transplantation minimiert wird.

[0029] Das erfindungsgemäße Gewebe kann zur Behandlung jeder Erkrankung eingesetzt werden, die sich durch Transplantation autologer, allogener oder bioartifizial generierter Gewebe oder Organe behandeln lassen.

[0030] Besonders bevorzugte Einsatzgebiete sind bioartifiziale links- oder rechtsventrikuläre Herz-Unterstützungs- oder Komplettsysteme, kardiale, vaskularisierte Patchplastiken zur Therapie von narbigen Folgen

des Herzinfarkts, aneurysmatischer Aussackungen oder angeborener Fehlbildungen mit fehlender Anlage eines Herzanteiles, wie hypoplastischer rechter Ventrikel, Ersatz für Blutgefäße, beispielsweise für Aortenersatz Bypassoperationen, vaskularisierter Ersatz im Bereich des gesamten Gastrointestinal-Trakts bei hereditären, entzündlichen, tumorösen, vaskulären, degenerativen oder verletzungsbedingten Erkrankungen des Schlundes, der Speiseröhre, des Magens sowie des Dünndund Dickdarms, vaskularisierter Bindegeweberersatz, geeignet auch für hohe dynamische Beanspruchungen, wie Leistenhernie, Lungen-, Trachea- und Bronchialersatz bei pulmonalen und trachealen Fehlanlagen oder Erkrankungen, gestielter Hautersatz zur Behandlung von Hautdefekten, wie bei großflächigen Brandverletzungen, vaskularisierter Ersatz von Geweben und Organen im Urogenitalbereich, wie Niere, Harnleiter, Blase oder Harnröhre, z.B. bei Morbus Ormond Fehlanlagen oder Verletzungen, und als vaskularisierter Ersatz von Knochengeweben bei Fehlanlage, nach Verlust durch Trauma, Tumor oder Entzündungen.

Patentansprüche

1. Bioartifizielle, primär vaskularisierte Gewebematrix, umfassend eine autologe, allogene oder xenogene Gewebematrix mit wenigstens einer Matrix eines Gefäßasts.
2. Bioartifizielle, primär vaskularisierte Gewebematrix nach Anspruch 1, wobei die Gewebematrix wenigstens zwei Matrices von Gefäßästen umfaßt.
3. Bioartifizielle, primär vaskularisierte Gewebematrix nach Anspruch 2, wobei die wenigstens zwei Matrices von Gefäßästen wenigstens eine Matrix eines arteriellen und wenigstens eine Matrix eines venösen Gefäßasts sind.
4. Bioartifizielle, primär vaskularisierte Gewebematrix nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Matrix des wenigstens einen Gefäßasts mit einem intramuralen Kapillarnetz, das in der Matrix vorhanden ist, verbunden ist.
5. Bioartifizielle, primär vaskularisierte Gewebematrix nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Matrix des wenigstens einen Gefäßastes die Matrix eines Gefäßbaumes ist.
6. Bioartifizielle, primär vaskularisierte Gewebematrix nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Matrix des wenigstens einen Gefäßasts die Matrix eines kleinlumigen Gefäßasts ist.
7. Bioartifizielle, primär vaskularisierte Gewebematrix nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Ge-

webematrix aus dem Magen-Darm-Trakt stammt.

8. Verfahren zur Herstellung einer bioartifiziellen, primär vaskularisierten autologen, allogenen oder xenogenen Gewebematrix nach einem der Ansprüche 1 bis 7, die Schritte umfassend
 - Bereitstellen eines autologen, allogenen oder xenogenen Gewebes mit wenigstens einem Gefäßast, und wenigstens teilweise Azellularisieren des bereitgestellten Gewebes.
9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei das bereitgestellte Gewebe autolog ist und der wenigstens eine Gefäßast nicht azellularisiert wird.
10. Verfahren nach Anspruch 8, wobei das bereitgestellte Gewebe allogon oder xenogen ist und der wenigstens eine Gefäßast vollständig azellularisiert wird.
11. Gewebematrix, erhältlich durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10.
12. Bioartifizielles, primär vaskularisiertes Gewebe, umfassend ein Gewebe mit wenigstens einem Gefäßast.
13. Bioartifizielles, primär vaskularisiertes Gewebe nach Anspruch 12, wobei das Gewebe wenigstens zwei Gefäßäste umfaßt.
14. Bioartifizielles, primär vaskularisiertes Gewebe nach Anspruch 13, wobei die wenigstens zwei Gefäßäste wenigstens ein arterieller und wenigstens ein venöser Gefäßast sind.
15. Bioartifizielles, primär vaskularisiertes Gewebe nach einem der Ansprüche 12 bis 14, wobei der wenigstens eine Gefäßast mit einem intramuralen Kapillarnetz, das in der Matrix vorhanden ist, verbunden ist.
16. Bioartifizielles, primär vaskularisiertes Gewebe nach einem der Ansprüche 12 bis 15, wobei der wenigstens eine Gefäßast ein Gefäßbaum ist.
17. Bioartifizielles, primär vaskularisiertes Gewebe nach einem der Ansprüche 12 bis 15, wobei der wenigstens eine Gefäßast ein kleinlumiger Gefäßasts ist.
18. Bioartifizielles, primär vaskularisiertes Gewebe nach einem der Ansprüche 12 bis 17, wobei das Gewebe aus dem Magen-Darm-Trakt stammt.
19. Bioartifizielles, primär vaskularisiertes Gewebe nach einem der Ansprüche 12 bis 18, wobei das Gewebe autolog zu dem späteren Empfänger ist.

- 20.** Verfahren zur Herstellung eines bioartifiziellen, vaskularisierten Gewebes nach einem der Ansprüche 12 bis 19, umfassend die Schritte, Bereitstellen einer Gewebematrix nach einem der Ansprüche 1 bis 7 und 11, und Besiedeln der Gewebematrix mit autologen, allogenen und/oder xenogenen Zellen. 5
- 21.** Verfahren nach Anspruch 20, wobei die bereitgestellte Gewebematrix autolog ist. 10
- 22.** Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 21, wobei die Gewebematrix mit autologen Zellen besiedelt wird. 15
- 23.** Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 22, wobei während der Besiedelung die zum Besiedeln verwendeten Zellen über den Gefäßast mit Nährstoffen versorgt werden. 20
- 24.** Bioartifiziell, primär vaskularisiertes Gewebe, erhältlich durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 23.
- 25.** Verwendung des bioartifiziellen, primär vaskularisierten Gewebes nach einem der Ansprüche 12 bis 19 oder 24 als Herzimplantat, großlumiges Blutgefäß, Implantat für den Gastrointestinal-Trakt, Bindegewebsersatz, Lungen-, Trachea- und Bronchius-Ersatz, Knorpelersatz, Hautersatz, Muskelersatz, Implantat für den Urogenitalbereich und Knochengewebe. 25
30

35

40

45

50

55



Europäisches Patentamt **EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT**

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung
EP 01 10 3327

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	US 5 855 610 A (CHAIGNAUD BEVERLY E ET AL) 5. Januar 1999 (1999-01-05) * Spalte 2, Zeile 45 - Zeile 60 * * Beispiel 4 * ---	12	A61L27/36 A61L27/38
A	WO 99 52356 A (HALBERSTADT CRAIG R; CHARLOTTE MECKLENBERG HOSPITAL (US); HOLDER W) 21. Oktober 1999 (1999-10-21) * Seite 2, Zeile 5 - Zeile 25 * * Ansprüche 1,23-26 * -----	1-24	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
			A61L
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
Die Recherchenabteilung ist der Auffassung, daß ein oder mehrere Ansprüche, den Vorschriften des EPÜ in einem solchen Umfang nicht entspricht bzw. entsprechen, daß sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik für diese Ansprüche nicht, bzw. nur teilweise, möglich sind.			
Vollständig recherchierte Patentansprüche:			
Unvollständig recherchierte Patentansprüche:			
Nicht recherchierte Patentansprüche:			
Grund für die Beschränkung der Recherche: Siehe Ergänzungsblatt C			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	17. Juli 2001	Heck, G	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03 82 (P04009)



Obwohl der Anspruch 25 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen (Artikel 52(4) EPÜ), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.

Vollständig recherchierte Ansprüche:
1-24

Unvollständig recherchierte Ansprüche:
25

Grund für die Beschränkung der Recherche (nicht patentfähige Erfindung(en)):

Artikel 52 (4) EPÜ – Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 01 10 3327

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

17-07-2001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5855610 A	05-01-1999	KEINE	
WO 9952356 A	21-10-1999	AU 3552099 A EP 1069822 A	01-11-1999 24-01-2001

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82